

学位授与番号	甲第 1835 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	山端 潤也
学位論文題目	TAK-603, an anti-inflammatory compound, reduces crescentic glomerulonephritis and preserves renal function in WKY rats (抗炎症薬 TAK-603 による WKY ラット半月体形成性腎炎抑制と腎機能保持効果)
論文審査委員	主 査 教 授 向田 直史 副 査 教 授 山岸 正和 並木 幹夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

半月体形成性腎炎は急速に腎機能が低下し、末期腎不全に至る予後不良の腎疾患群である。本疾患群はⅠ型ヘルパーT細胞(Th1)サイトカイン優位と考えられるが、発症初期のTh1抑制による影響については十分に検討されていない。そこで本研究では、Th1優位の病態と考えられているWistar-Kyoto(WKY)ラット半月体形成性腎炎モデルにおいて、Th1ヘルパーT細胞選択的阻害薬であるTAK-603の治療効果を検討した。8～10週齢の雄性WKYラットに抗糸球体基底膜抗体を経静脈投与し半月体形成性腎炎を作成した。グループ1にはTAK-603を腎炎惹起0日目から5日目までの6日間連日経口投与した。同様に、グループ2には0日目のみ、グループ3には腎炎惹起後3日目より5日目までの3日間TAK-603の経口投与をそれぞれ行った。腎炎惹起後6日目および56日目にと殺し腎組織、血液ならびに尿を得た。TAK-603投与群では半月体形成率が改善し、糸球体内浸潤細胞数ことにCD4陽性細胞、CD8陽性細胞、ならびにED-1陽性細胞の浸潤がそれぞれ減少した。さらに腎炎惹起56日目では、TAK-603投与群において間質線維化、糸球体硬化の抑制がみられた。TAK-603投与により6日目に尿蛋白の改善が得られ、この抑制効果はグループ1で最も顕著であった。さらに56日目にはTAK-603を投与した全3グループで対照群に比べ尿蛋白が低下し、血清クレアチニンの改善が得られた。電子顕微鏡による観察では、対照群において糸球体係蹄腔内に細胞浸潤がみられ、その周囲の上皮細胞足突起は融合していた。一方、TAK-603投与群では足突起の融合は軽減した。TAK-603投与群において対照群に比べTh1サイトカインであるインターフェロン γ とインターロイキン(IL)-2のmRNA発現が低下した。さらに酵素免疫学的測定法によりTAK-603投与による血清IL-12の低下を確認した。一方、Ⅱ型ヘルパーT細胞(Th2)サイトカインであるIL-4とIL-10は対照群、TAK-603投与群いずれにおいても測定感度以下であった。

以上より、半月体形成性腎炎早期の病態形成に、Th1優位の病態が関与し、発症早期のTh1制御が腎機能の保護の保護に繋がることが示唆された。

本論文は、半月体形成性腎炎の病態と治療への新しい知見を示した重要な報告であり、腎臓病学の進歩に寄与し、学位に価する研究と評価された。